

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-105029

(43)Date of publication of application : 10.04.2002

(51)Int.Cl. C07C 67/313  
C07C 68/06  
C07C 69/757  
C07C 69/96  
// C07B 61/00

(21)Application number : 2000-290547 (71)Applicant : KURARAY CO LTD

(22)Date of filing : 25.09.2000 (72)Inventor : UJITA KATSUJI  
KANEHIRA KOICHI

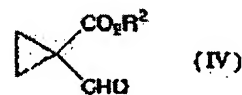
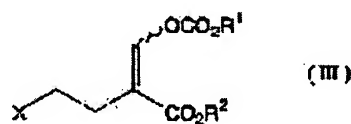
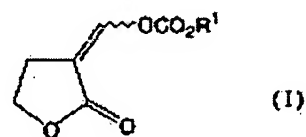
(54) METHOD FOR PRODUCING FORMYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID ESTER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method capable of inexpensively and industrially advantageously producing a formylcyclopropanecarboxylic acid ester in high yield.

SOLUTION: This method for producing a formylcyclopropanecarboxylic acid ester expressed by general formula (IV) is to react a lactone expressed by general formula (I) with a halogenating agent in the presence of a Lewis acid, subsequently react an alcohol expressed by general formula (II) to obtain an ester expressed by general formula (III) and cyclize the ester

by protecting a carbonate group of the obtained ester. (wherein R1 expresses an alkyl, a cycloalkyl, an alkenyl, an aryl or an aralkyl; R2 expresses an alkyl, a cycloalkyl, an alkenyl or an aralkyl; X expresses a halogen. The alkyl, cycloalkyl, alkenyl, aryl or aralkyl may have a substituent).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-105029

(P2002-105029A)

(43) 公開日 平成14年4月10日 (2002. 4. 10)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	サーチコード (参考)
C 0 7 C 87/313		C 0 7 C 87/313	4 H 0 0 6
68/06		68/06	Z 4 H 0 3 9
89/757		69/757	A
89/96		89/96	Z
# C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0
		審査請求 未請求 請求項の数4	OL (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2000-290547 (P2000-290547)

(22) 出願日 平成12年9月25日 (2000. 9. 25)

(71) 出願人 000001085

株式会社クラレ

岡山県倉敷市酒津1621番地

(72) 発明者 宇治田 克爾

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内

(72) 発明者 金平 浩一

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内

最終頁に続く

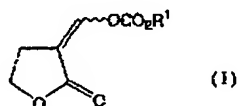
(54) 【発明の名称】 ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステルを、安価に、収率よく、工業的に有利に製造し得る方法を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



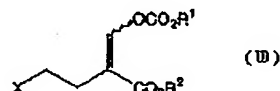
で示されるラクトンとハロゲン化剤をルイス酸の存在下で反応させ、次いで一般式 (II)

【化2】



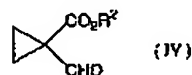
で示されるアルコールを反応させることにより一般式 (III)

【化3】



で示されるエステルを得。得られたエステルのカーボネート部分を塩基の存在下で脱保護しながら環化させることを特徴とする一般式 (IV)

【化4】

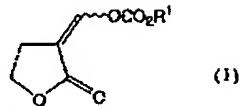


で示されるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法。(上記式中、R<sup>1</sup>はアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基を表し、R<sup>2</sup>はアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基またはアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。これらのアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基は置換基を有していてもよい。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(Ⅰ)

【化1】



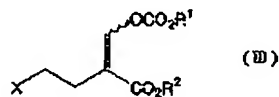
(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。)で示されるラクトンとハロゲン化剤をルイス酸の存在下で反応させ、次いで一般式(ⅠⅠ)

【化2】



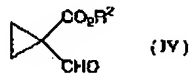
(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。)で示されるアルコールを反応させることにより一般式(ⅠⅠⅠ)

【化3】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記定義のとおりであり、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるエステルを得、得られたエステルのカーボネート部分を塩基の存在下で脱保護しながら環化させることを特徴とする一般式(ⅠⅤ)

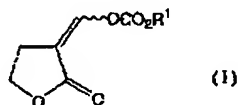
【化4】



(式中、R<sup>1</sup>は前記定義のとおりである。)で示されるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法。

【請求項2】 一般式(Ⅰ)

【化5】



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。)で示されるラクトンとハロゲン化剤をルイス酸の存在下で反応させ、次いで一般式(ⅠⅠ)

【化6】



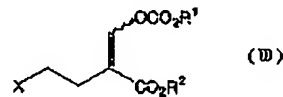
(2)

特開2002-105029

2

(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。)で示されるアルコールを反応させることを特徴とする一般式(ⅠⅠⅠ)

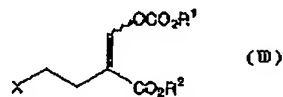
【化7】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記定義のとおりであり、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるエステルの製造方法。

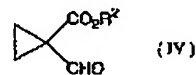
【請求項3】 一般式(ⅠⅠⅠ)

【化8】



20 (式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表し、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるエステルのカーボネート部分を塩基の存在下で脱保護しながら環化させることを特徴とする一般式(ⅠⅤ)

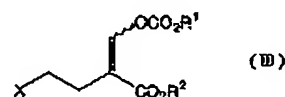
【化9】



(式中、R<sup>1</sup>は前記定義のとおりである。)で示されるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法。

【請求項4】 一般式(ⅠⅠⅠ)

【化10】



40 (式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表し、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるエステルのカーボネート部分を塩基の存在下で脱保護しながら環化させることを特徴とする一般式(ⅠⅤ)

50

していてもよいアルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるエステル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はホルミルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法に関する。本発明により得られるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル、例えばエチル 1-ホルミルシクロプロパン-1-カルボキシレートは、ジヒドロオロト酸脱水酵素の阻害活性を有する5-スビロシクロプロピルジヒドロオロト酸の合成中間体として有用である。ジヒドロオロト酸脱水酵素の阻害活性を有する化合物は、例えばマラリアのような寄生虫症の化学療法に適用できる新たな医薬として近年開発が活発に進められている【テトラヘドロン(Tetrahedron)、第51巻、865頁(1995年)；トピックス イン メディカルケミストリー(Topics in Medicinal Chemistry)、第4巻、266頁(1988年)参照】。

【0002】

【従来の技術】ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル、例えばエチル 1-ホルミルシクロプロパン-1-カルボキシレートの従来の合成法としては、シアノ酢酸エチルと1,2-ジプロモエタンより得られるエチル 1-シアノシクロプロパンカルボキシレートのシアノ基をホルミル基に変換する方法が挙げられ、①シアノ基に1,3-ジオールを反応させてジヒドロ-1,3-オキサジノン環を形成し、次いで水素化ホウ素ナトリウムで還元した後、シュウ酸を反応させる方法【テトラヘドロン(Tetrahedron)、第51巻、865頁(1995年)；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、第38巻、36頁(1973年)参照]、②イソプロピルクロリドおよび無水塩化第二鉄の存在下で相当するニトリリウム塩(nitrilium salt)を形成させ、次いでトリn-ヘキシルシランなどのトリアルキルシランで還元する方法【ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、第46巻、602頁(1981年)参照]が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記①の方法は、シアノ基からホルミル基への変換において多工程を必要とし、ジヒドロ-1,3-オキサジノン環を形成させる工程の収率が57%、およびシュウ酸を反応させる工程の収率が60%と低いため、合成効率が悪いという問題点を有する。上記②の方法は、ニトリリウム塩を形成させるために、原料に対してイソプロピルクロリドを大過剰量、無水塩化第二鉄は当量以上用いる必要がある上、還元反応時に用いるトリアルキルシランが高価であるなどの問題点を有する。したがって、これらの方法はホルミ

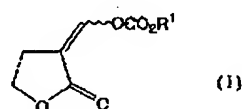
ルシクロプロパンカルボン酸エステルの工業的に有利な製造方法とは言い難い。しかし、本発明の目的は、エチル 1-ホルミルシクロプロパン-1-カルボキシレートのようなホルミルシクロプロパンカルボン酸エステルを、安価に、工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、上記の目的は、(1)一般式(1)

【0005】

【化11】



【0006】(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラール基を表す。)で示されるラクトン(以下、ラクトン(1)と略称する)とハロゲン化剤を路易斯酸の存在下で反応させ、次いで一般式(11)

【0007】

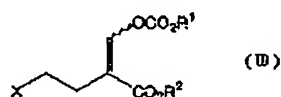
【化12】



【0008】(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアラール基を表す。)で示されるアルコール(以下、アルコール(11)と略称する)を反応させることにより一般式(111)

【0009】

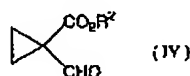
【化13】



【0010】(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記定義のとおりであり、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるエステル(以下、エステル(111)と略称する)を得、得られたエステル(111)のカーボネート部分を塩基の存在下で脱保護しながら還元させることを特徴とする一般式(112)

【0011】

【化14】



【0012】(式中、R<sup>1</sup>は前記定義のとおりであり、)で示されるホルミルシクロプロパンカルボン酸エ

15

20

30

40

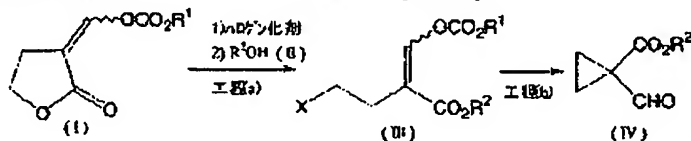
50

ステル（以下、ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル（ⅠⅤ）と略称する）の製造方法、（２）ラクトン（Ⅰ）とハロゲン化剤をルイス酸の存在下で反応させ、次いでアルコール（ⅠⅠ）を反応させることを特徴とするエステル（ⅠⅠⅠ）の製造方法、（３）エステル（ⅠⅠⅠ）のカーボネート部分を塩基の存在下で脱保護しながら還元させることを特徴とするホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル（ⅠⅤ）の製造方法、および（４）エステル（ⅠⅠⅠ）を提供することにより達成される。

【0013】

【発明の実施の形態】上記一般式中、 $R^1$ および $R^2$ が表すアルキル基としては、直鎖または分枝鎖のアルキル基であって、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子；シアノ基、ニトロ基などが挙げられる。

【0014】 $R^1$ および $R^2$ が表すシクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3～8のシクロアルキル基であり、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。



【0022】（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $X$ は前記定義のとおりである。）以下、各工程について説明する。

【0023】（a）：ラクトン（Ⅰ）とハロゲン化剤をルイス酸の存在下で反応させ、次いでアルコール（ⅠⅠ）を反応させてエステル（ⅠⅠⅠ）を得る工程

【0024】まず、ラクトン（Ⅰ）にルイス酸の存在下でハロゲン化剤を作用させる反応について説明する。ルイス酸としては、例えば塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化アルミニウム、四塩化チタンなどが挙げられる。ルイス酸の使用量は、ラクトン（Ⅰ）1モルに対して0.1～100モル%の範囲が好ましく、1～10モル%の範囲がより好ましい。

【0025】ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、ラクトン（Ⅰ）1モルに対して1～5モル倍の範囲が好ましく、1.2～2モル倍の範囲がより好ましい。

\*【0015】 $R^1$ および $R^2$ が表すアルケニル基としては、直鎖または分枝鎖のアルケニル基であって、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6であり、例えばアリル基、イソプロベニル基、2-メチルアリル基などが挙げられる。

【0016】 $R^1$ および $R^2$ が表すアラルキル基としては、例えばベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、フェネチル基などが挙げられる。

【0017】 $R^1$ が表すアリール基としては、好ましくは炭素数6～10のアリール基であり、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

【0018】これらのシクロアルキル基、アルケニル基、アリール基およびアラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子；シアノ基、ニトロ基などが挙げられる。

【0019】 $X$ が表すハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

【0020】本発明のホルミルシクロプロパンカルボン酸エステルの製造法は、下記のスキームで示される。

【0021】

【化15】

【0026】反応は、溶媒の存在下または不存在下に行うことができる。使用できる溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限はなく、例えばヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル；シクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素などが挙げられる。溶媒を使用する場合、その使用量に特に制限はないが、通常ラクトン（Ⅰ）に対して1～100重量倍の範囲が好ましく、1～10重量倍の範囲がより好ましい。

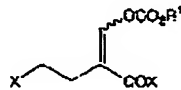
【0027】反応温度は、0～100℃の範囲が好ましく、40～80℃の範囲がより好ましい。反応時間は、ラクトン（Ⅰ）、ルイス酸、ハロゲン化剤および溶媒の種類や使用量によって変動しうるが、通常5～30時間の範囲である。

【0028】反応は、例えばラクトン(ⅰ)、ルイス酸、ハロゲン化剤および必要に応じて溶媒を混合し、所定温度で攪拌して行うのが好ましい。

【0029】このようにして得られた反応液には、反応生成物として下式

【0030】

【化16】



【0031】(式中、Xは前記定義のとおりである。)で示される酸ハロゲン化物が含まれており、かかる酸ハロゲン化物を、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により反応液から単離した後、アルコール(ⅱ)と反応させてもよいが、反応の操作性または生成物の酸ハロゲン化物の安定性の観点からは、反応液から酸ハロゲン化物を単離せず、引き続いてアルコール(ⅱ)を反応させるのが好ましい。

【0032】アルコール(ⅱ)としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、1-オクタノール、アリルアルコール、ベンジルアルコール、イソプロパノール、2-ブタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなどが挙げられる。アルコール(ⅱ)の使用量は、ラクトン(ⅰ)1モルに対して1~200モル倍の範囲が好ましく、1~100モル倍の範囲がより好ましい。

【0033】反応温度は、-20~50℃の範囲が好ましく、0~30℃の範囲がより好ましい。反応時間は、通常5~30時間の範囲である。

【0034】反応は、ラクトン(ⅰ)とハロゲン化剤をルイス酸の存在下で反応させて得られた反応液に、アルコール(ⅱ)を添加して所定温度で攪拌するか、またはアルコール(ⅱ)に、ラクトン(ⅰ)とハロゲン化剤をルイス酸の存在下で反応させて得られた反応液を添加して所定温度で攪拌することにより行うのが好ましい。

【0035】このようにして得られたエステル(ⅲ)は、有機化合物の単離・精製において通常行われる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合物を水にあげ、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素、トルエンなどの芳香族炭化水素、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、酢酸エチルなどのエステル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテルなどで抽出し、抽出液を濃縮し、濃縮物を蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製する。また精製操作を行わず、反応液をそのまま次の工程に用いてもよい。

【0036】(b)：エステル(ⅲ)のカーボネー

ト部分を塩基の存在下で脱保護しながら酸化させてホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル(ⅴ)を得る工程

【0037】塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物などが挙げられる。これらの中でも炭酸水素ナトリウムが好ましい。塩基の使用量は、エステル(ⅲ)1モルに対して1~20モル倍の範囲が好ましく、1~5モル倍の範囲がより好ましい。

【0038】エステル(ⅲ)のカーボネート部分を脱保護させるに際しては、反応系に水または上記したアルコール(ⅱ)を共存させるのが特に好ましい。アルコール(ⅱ)を共存させる場合は、工程(a)で用いたアルコール(ⅱ)と同一または異なる種類のいずれも用いることができるが、本工程の反応条件ではエステル部分の交換反応も起こりうるので、かかるエステル交換反応によって、生成物が複数のホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル(ⅴ)の混合物となることを防ぐ観点からは、同一のアルコール(ⅱ)を用いるのが好ましい。水またはアルコール(ⅱ)の使用量に特に制限はないが、通常、エステル(ⅲ)1モルに対して1~200モルの範囲が好ましく、1~100モルの範囲がより好ましい。

【0039】反応は、溶媒の存在下または不存在下に行うことができる。使用する溶媒としては、反応に影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばオクタン、デカンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；ジイソプロピルエーテル、ジオキサンなどのエーテルなどが挙げられる。溶媒を用いる場合、その使用量に特に制限はないが、通常エステル(ⅲ)に対して1~100重量倍の範囲が好ましく、1~10重量倍の範囲がより好ましい。

【0040】反応温度は、0~100℃の範囲が好ましく、25~50℃の範囲がより好ましい。反応時間は、エステル(ⅲ)、アルコール(ⅱ)、塩基および溶媒の種類や使用量によって変動しうるが、通常1~50時間の範囲である。

【0041】反応は、例えばエステル(ⅲ)、塩基、水またはアルコール(ⅱ)、および必要に応じて溶媒を混合して所定温度で攪拌することにより行う。

【0042】なお、工程(a)で得られたエステル(ⅲ)を含む反応液にアルコール(ⅱ)が残存しており、かかる反応液をそのままこの工程(b)に用いる場合には、水または上記したアルコール(ⅱ)を共存させることを省略できる。

【0043】このようにして得られたホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル(ⅴ)は、有機化合物の単

離・精製において通常行われる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合物を水にあげ、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素、シクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、酢酸エチルなどのエステル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテルなどで抽出し、抽出液を濃縮して得られる残留物を蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製する。

【0044】なお、本発明で出発物質として用いるラクトン(1)は、参考例1〜2に示すように、例えば、水酸化ナトリウムの存在下でγ-ブチロラクトンにギ酸メチルを反応させることにより3-ホルミルジヒドロ-2(3H)-フランゾン ナトリウム エノレートを得[ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 第38巻、36頁(1973年)参照]、次いでクロロ炭酸エステルを反応させることにより製造することができる[シンセティック・コミュニケーションズ(Synth. Commun.), 第24巻、3073頁(1994年)参照]。

【0045】本発明の方法で得られるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル(IV)、例えばエチル 1-ホルミルシクロプロパン-1-カルボキシレートは、テトラヘドロン(Tetrahedron)第51巻、865頁(1995年)に記載の方法に従って5-スビロシクロプロピルジヒドロオロト酸へ誘導することができる。

【0046】

【実施例】以下、実施例および参考例により本発明を具体的に説明するが、本発明はかかる実施例に限定されるものではない。

【0047】参考例1: 3-ホルミルジヒドロ-2(3H)-フランゾン ナトリウム エノレートの合成  
水素化ナトリウム12.6g(60%油状分散物、315mmol)をヘキサン10mlで2回洗浄後、ジエチルエーテル300gを加え、得られたスラリー状の溶液に、γ-ブチロラクトン25.8g(300mmol)およびギ酸メチル18.0g(300mmol)の混合溶液を、室温で20分かけて滴下し、滴下終了後、室温で12時間攪拌した。生成した固体をろ過し、乾燥することにより、3-ホルミルジヒドロ-2(3H)-フランゾン ナトリウム エノレート40.6g(298mmol, 収率99.5%)を得た。

【0048】参考例2: 3-[ (エトキシカルボニルオキシ) メチレン ] ジヒドロ-2(3H)-フランゾンの合成

参考例1の方法で得られた3-ホルミルジヒドロ-2(3H)-フランゾン ナトリウム エノレート40.6g(298mmol)にテトラヒドロフラン740mlを加え、得られたスラリー状の溶液に、室温でクロロ炭酸エチル65.1g(600mmol)を20分かけて

滴下し、滴下終了後、還流下で5時間攪拌した。反応液からテトラヒドロフランを留去し、残留物に水100mlを加えて酢酸エチルで抽出(50ml×3)した。抽出液を合わせて飽和食塩水50mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(展開液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5(容量比))により精製し、下記の物性を有する3-[ (エトキシカルボニルオキシ) メチレン ] ジヒドロ-2(3H)-フランゾン43.6g(234mmol, 収率78.0%, E体: 2体=1:1)を得た。

【0049】<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm): δ  
E-体: 8.10-8.00(1H, m), 4.50-4.30(4H, m), 3.05-2.95(2H, m), 1.50-1.35(2H, m)  
Z-体: 7.45-7.40(1H, m), 4.50-4.30(4H, m), 3.05-2.95(2H, m), 1.50-1.35(2H, m)

【0050】実施例1: 2-[ (エトキシカルボニルオキシ) メチレン ] -4-クロロ酪酸エチルの合成  
参考例2で得られた3-[ (エトキシカルボニルオキシ) メチレン ] ジヒドロ-2(3H)-フランゾン710mg(3.8mmol)に塩化亜鉛34mg(0.25mmol)を加えた後、室温で塩化チオニル0.45ml(6mmol)を加え、50℃で23時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、エタノール1.7g(38mmol)を加え、室温でさらに30分攪拌した。反応液に水10mlを加え、酢酸エチルで抽出(5ml×3)した。抽出液を合わせて飽和食塩水5mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(展開液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/9(容量比))により精製し、下記の物性を有する2-[ (エトキシカルボニルオキシ) メチレン ] -4-クロロ酪酸エチル510mg(2.47mmol)を得た(3-[ (エトキシカルボニルオキシ) メチレン ] ジヒドロ-2(3H)-フランゾンを基準とした収率: 65%)。また、3-[ (エトキシカルボニルオキシ) メチレン ] ジヒドロ-2(3H)-フランゾン170mg(0.91mmol)を回収した(回収率: 23.9%)。

【0051】<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm): δ: 8.19(1H, s), 4.45-4.20(4H, m), 3.68-3.58(2H, m), 2.91-2.80(2H, m), 1.45-1.23(6H, m)

【0052】実施例2: エチル 1-ホルミルシクロプロパン-1-カルボキシレートの合成

実施例1の方法で得られた2-[ (エトキシカルボニルオキシ) メチレン ] -4-クロロ酪酸エチル17mg(0.0678mmol)をエタノール1mlに溶解



し、炭酸カリウム9.4mg(0.0678mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液に水3mlを加えて、酢酸エチルで抽出(5ml×3)した。抽出液を合わせて飽和食塩水3mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(展開液:酢酸エチル/ヘキサン=1/9(容重比))により精製し、下記の物性を有するエチル

1-ホルミルシクロプロパン-1-カルボキシレート5mg(0.0352mmol)を得た(収率:51.0%)。

【0053】<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm) δ:10.4(1H, s), 4.29(2H, q, J=7Hz), 1.71-1.52(4H, m), 1.33(3H, t, J=7Hz)

【0054】実施例3:エチル 1-ホルミルシクロプロパン-1-カルボキシレートの合成

参考例2の方法で得られた3-[(エトキシカルボニルオキシ)メチレン]ジヒドロ-2(3H)-フランオン866mg(4mmol)に塩化亜鉛27mg(0.2mmol)を加えた後、室温で塩化チオニル0.47ml(6.4mmol)を加え、70℃で23時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、エタノール1.8g\*

\* (40mmol)を加え、室温でさらに30分攪拌した。次いで、この反応液に室温で炭酸カリウム2.2g(16mmol)を加え、室温でさらに7時間攪拌した。反応液に水3mlを加え、酢酸エチルで抽出(5ml×3)した。抽出液を合わせて飽和食塩水3mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(展開液:酢酸エチル/ヘキサン=1/9(容重比))により精製し、下記の物性を有するエチル 1-ホルミルシクロプロパン-

1-カルボキシレート340mg(2.39mmol)を得た(3-[(エトキシカルボニルオキシ)メチレン]ジヒドロ-2(3H)-フランオンを基準とした収率:59.9%)。

【0055】<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm) δ:10.4(1H, s), 4.29(2H, q, J=7Hz), 1.71-1.52(4H, m), 1.33(3H, t, J=7Hz)

【0056】

【発明の効果】本発明によれば、ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステルを安価に、工業的に有利に製造することができる。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC28 AC30 AC45 AC48  
BA02 BA06 BA07 BA09 BA10  
BA29 BA32 BA37 BA57 BD70  
BE51 BJ20 BM10 BQ20 KA03  
KA31  
4H039 CA40 CA52 CC90